

<p>99-142564/12 A96 D21 E19 (A23) SEPPIC SOC EXPL PROD IND CHIM 97.07.24 97FR-009424 (99.02.04) A61K 7/48 Use of lipo:amino acids in cosmetics - as substance P antagonists, for soothing and protecting the skin (Frn) C99-041575 N(JP US) R(AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE) Addnl. Data: STOLTZ C 98.07.22 98WO-FR01617</p>	<p>SEPP 97.07.24 *WO 9904757-A1 A(5-F3, 12-V4C) D(8-B9A) E(7-D3, 7-H, 10-B1C, 10-C4)</p>
<p>The use of a compound of formula (I) or its salts, in cosmetic compositions, is new.</p> $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ \text{R}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_2)-\text{CH}-\text{CO})_m-\text{OH} \\ (I) \end{array}$ <p>R = a saturated or unsaturated fatty acid chain of 3 - 30C atoms;      R<sub>1</sub> = an amino acid chain;      R<sub>2</sub> = H or 1-3C alkyl;      m = 1 - 5.</p>	<p><b>MORE SPECIFICALLY</b>      Preferably the fragment R-CO has 7 - 22C atoms and is hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, decanoyl, undecylenoyl, dodecanoyl, tetradecanoyl, hexadecanoyl, octadecanoyl, eicosanoyl, docosanoyl, octodecenoyl, eicosenoyl, docosenoyl, or octadecadienoyl, with dodecanoyl (lauryl) and hexadecanoyl (palmitoyl) being especially preferred. The preferred compounds of formula (I) are lauryl-alanine, -lysine, -aspartic acid, and -glutamic acid; palmitoyl-glutamic acid, -proline and -sarcosine; and stearyl glutamic acid.</p> <p><b>USE</b>      (I) are substance P antagonists, and have a soothing and/or protecting effect on all types of skin, especially on sensitive skins.</p> <p><b>PREFERRED COMPOSITION</b>      Other components that may be present in cosmetic formulations containing (I) include zinc gluconate, magnesium potassium mixed aspartate, and, where the formulation is an oil-in-water emulsion,</p>

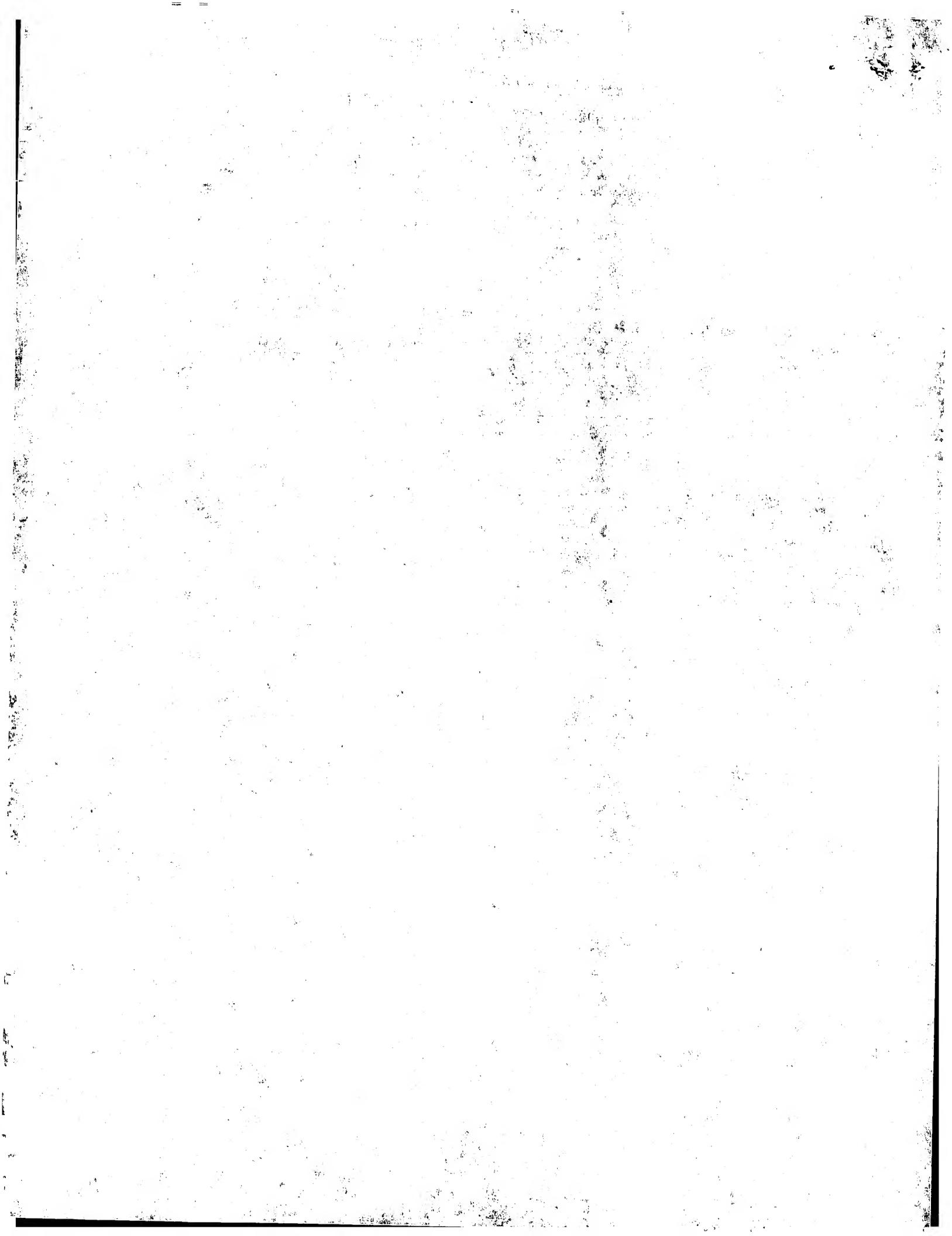
WO 9904757-A+

fatty alcohol-based self-emulsifiers. The amount of (I) present in such formulations is in the range 0.001 - 6 wt%, preferably 0.5 - 2 wt%.

#### EXAMPLE

Compounds of formula (I) were tested for their % affinity to NK<sub>1</sub> receptors in human recombinant tissue following the method of WO93/04040. The affinities were as follows: lauroyl palmitate 0.1% solution - 90%; lauroyl aspartate 0.1% solution - 85%; lauryl alaninate 0.1% solution - 90%; lauryl glycinate 0.1% solution - 26%; palmitoyl proline 0.5% solution - 61%; palmitoyl glutamate 0.5% solution - 89%; stearyl glutamate 0.5% solution - 75%; cocoyl amino acid 0.05% solution - 92%; lauryl collagen amino acids 0.1% solution - 100%. (JO)  
 (32pp520DwgNo.0/0)

WO 9904757-A



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :  
A61K 7/48

A1

(11) Numéro de publication internationale: WO 99/04757  
(43) Date de publication internationale: 4 février 1999 (04.02.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01617  
(22) Date de dépôt international: 22 juillet 1998 (22.07.98)

(30) Données relatives à la priorité:  
97/09424 24 juillet 1997 (24.07.97) FR

(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

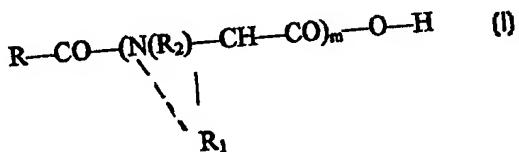
Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC [FR/FR]; 75, quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).

(72) Inventeur; et  
(75) Inventeur/Déposant (US seulement): STOLTZ, Corinne [FR/FR]; 250, rue Charenton, F-75012 Paris (FR).

(74) Mandataire: CONAN, Philippe; L'Air Liquide S.A., 75, quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).

(54) Title: USE OF A LIPOAMINOACID IN A COSMETIC FORMULATION  
(54) Titre: UTILISATION DE LIPOAMINOACIDE DANS UNE FORMULATION COSMETIQUE

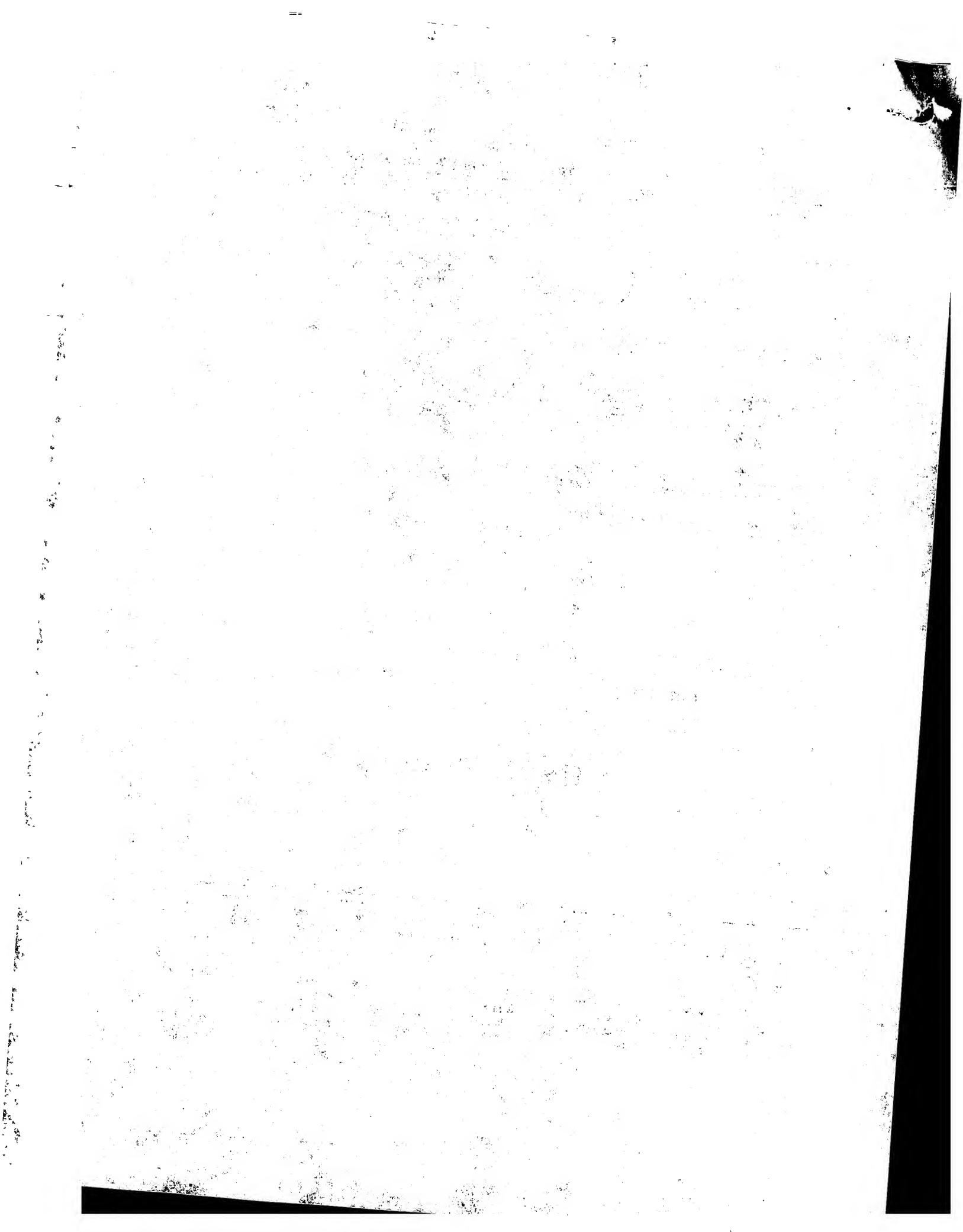


(57) Abstract

The invention concerns the use of at least an antagonist of the substance P in a cosmetic formulation for soothing and/or protecting all types of skin and, in particular, sensitive skin, characterised in that the antagonist of substance P is a compound of formula (1) or its topically acceptable salts, in which: R represents the characterising chain of a fatty acid, saturated or unsaturated, linear or branched, comprising 3 to 30 carbon atoms; R<sub>1</sub> represents a characterising chain of an amino acid and m ranges between 1 and 5.

(57) Abrégé

Utilisation d'au moins un antagoniste de la substance P dans une formulation cosmétique pour apaiser et/ou protéger tous les types de peaux et, notamment, les peaux sensibles, caractérisée en ce que l'antagoniste de la substance P est un composé de formule (1) ou ses sels topiquement acceptables, dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5.



**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DE LIPOAMINOACIDE DANS UNE FORMULATION COSMETIQUE

5

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation de composés à structure lipoaminoacide, ainsi que de nouvelles compositions synergiques.

10 Les composés à structure lipoaminoacide, comme par exemple ceux décrits dans les demandes internationales de brevet publiées sous les numéros WO92/20647, WO92/21318, WO94/26694 et WO94/27561, sont, en raison de leur structure amphiphile, des vecteurs biologiques particulièrement intéressants en tant que régulateurs de la physiologie cutanée et s'avèrent appropriés à de multiples applications, notamment en cosmétique.

15 Selon la directive du Conseil de la Communauté Economique Européenne N°76/768/CEE du 27 juillet 1976 modifiée par la directive N°93/35/CEE du 14 juin 1993, on entend par "produit cosmétique" toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire ongles, lèvres et organes génitaux) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou de les maintenir en bon état.

20 25 Du fait de la plus en plus grande prise en compte des problèmes de pollution liés à la vie moderne, notamment dans les lieux fortement urbanisés, l'aspect protection de la peau est devenu prépondérant dans la recherche de nouveaux produits cosmétiques. En réponse aux agressions ou aux sensations d'agression de la peau, on a développé le concept de produit cosmétique apaisant.

30 On appellera dans l'exposé suivant, produit ou formulation apaisant, tout produit cosmétique qui procure une sensation de bien-être de la peau, que ce soit notamment une sensation de fraîcheur de douceur, d'élasticité, et/ou de réconfort, ressentie par le sujet grâce à l'application dudit produit sur sa peau.

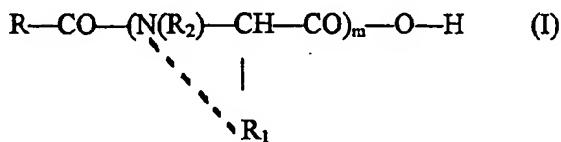
Certains produits cosmétiques présentent ainsi la propriété de protéger la peau contre l'irritation solaire, contre l'irritation mécanique et ou contre l'irritation chimique et ainsi d'éviter les inflammations de celle-ci.

D'autres comme ceux décrits la demande de brevet européen publiée sous le 5 numéro EP 0 680 749, présentent la propriété de soulager les sensations dysesthésiques, voire douloureuses, de part leur propriété d'antagonistes de la substances P, qui conduit à une sorte d'analgésie périphérique. Cependant cette propriété n'est mise en évidence que sur un certain type de peaux, celles réagissant à une application topique de capsaïcine, selon un test décrit dans ladite demande de brevet.

10 Or, la demanderesse a trouvé de façon inattendue que les formulations cosmétiques comprenant comme principes actifs, un ou plusieurs lipoaminacides, possédaient toute à la fois une activité hydratante, une activité germicide et anti-microbienne et une activité anti-inflammatoire que ce soit en inhibant les radicaux libres formés notamment par le rayonnement ultraviolet ou en inhibant des enzymes, tels que les lipases, la lipooxygénase, la 15 5-alpha-réductase qui est notamment responsable de la production de sébum, l'élastase et la hyaluronidase qui sont notamment responsables de la dégradation de la matrice tissulaire, et une activité antagoniste de la substance P. Elle a de plus découvert que le caractère apaisant tel que défini précédemment n'était pas ressentie spécifiquement sur un seul type de peaux, celles réagissant à une application topique de capsaïcine, mais sur tous les types de peaux.

20 L'invention a pour objet l'utilisation d'au moins un antagoniste de la substance P dans une formulation cosmétique pour apaiser et/ou protéger tous les types de peaux et notamment les peaux sensibles, caractérisée en ce que l'antagoniste de la substance P est un composé de formule (I):

25



ou ses sels topiquement acceptables, ou un mélange desdits composés ou de leurs sels.

30 dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une

chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone.

Par sel topiquement acceptable, on entend tout sel de l'acide de formule (I) biologiquement acceptable pour la peau et/ou les muqueuses, c'est à dire tout sel pouvant 5 notamment régler le pH de la composition à une valeur comprise entre 3 et 8 et de préférence environ égale à 5, c'est à dire à un pH voisin de celui de la peau.

Il peut s'agir notamment de sels alcalins tels que les sels de sodium, de potassium ou de lithium, de sels alcalino-terreux tels que les sels de calcium, de magnésium ou de strontium; il peut aussi s'agir de sels métalliques tels que les sels divalents de zinc ou de 10 manganèse ou encore les sels trivalents de fer, de lantane, de cérium ou d'aluminium.

Le composé de formule (I) présent dans la composition objet de la présente invention, peut être sous forme d'acide libre ou sous forme partiellement ou totalement salifiée.

15 L'expression " chaîne caractérisante " utilisée dans le cadre de la présente demande désigne la chaîne principale non fonctionnelle de l'acide gras ou de l'acide aminé considéré.

Ainsi, pour un acide gras répondant à la formule générale R-COOH, la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R.

Le radical R représente notamment un radical comportant de 5 à 22 atomes de carbone choisi parmi les radicaux pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, 20 dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, nonadécyle, eicosyle, uneicosyle, docosyle, heptadécényle, eicosényle, uneicosényle, docosényle ou heptadécadiényle ou décényle.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie précédemment pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R—CO comporte de 7 à 22 25 atomes de carbone et représente notamment l'un des radicaux hexanoyle, heptanoyle, octanoyle (capryloyle), décanoyle (caproyle), undécylèneoyle, dodécanoyle (lauroyle), tétradécanoyle (myristyle), hexadécanoyle (palmitoyle), octadécanoyle (stéaroyle), eicosanoyle (arachidoyle), docosanoyle (behenoyle), octodécényle (oléyle), éicosényle (gadoloyl), docosényle (érucyle), octadécadienoyle (linolénoyle).

30 Dans une première variante particulière de la présente invention, dans la formule (I), le fragment R-CO (I) comporte de 10 à 18 atomes de carbone, et, plus particulièrement, un radical lauroyle ou un radical palmitoyle.

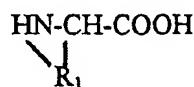
Pour un acide aminé représenté par la formule générale

$\text{HN}(\text{R}_2)\text{-CHR}_1\text{-COOH}$ , la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par  $\text{R}_1$ .

$\text{R}_1$  représente notamment la chaîne caractérisante d'un des acides aminés choisis parmi la glycine, l'alanine, la sérine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la 5 thréonine, l'arginine, la lysine, la proline, la leucine, la phénylalanine, l'isoleucine, l'histidine, la tyrosine, le tryptophane, l'asparagine, la cystéine, la cystine, la méthionine, l'hydroxyproline, l'hydroxyllysine, l'ornithine et la sarcosine.

Pour un acide aminé représenté par la formule

10



La chaîne caractérisante sera le cycle représenté par  $-\text{N}-\text{CH}-$

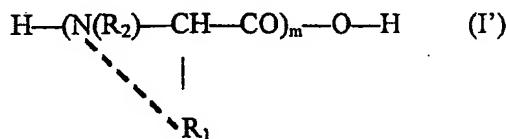


15

Par au moins un composé de formule (I), on indique que la formulation cosmétique selon l'invention peut contenir un ou plusieurs de ces composés.

Les composés de formule (I) sont généralement obtenus par acylation de composés de formule (I')

20



ou de leur sels, eux-mêmes obtenus par hydrolyse totale ou partielle de protéines de toutes origines. Ces protéines peuvent être d'origine animale, telles que, par exemple, le 25 collagène, l'élastine, la protéine de chair de poissons, la gélatine de poissons, la kératine ou la caséine, d'origine végétale, telles que, par exemple, celles issues du soja, du tournesol, de l'avoine, du blé, du maïs, de l'orge, de la pomme de terre, du lupin, de la féverolle, de l'amande douce, de la soie, ou encore obtenues à partir de chlorelles (algues unicellulaires), d'algues roses ou de levures.

30

Cette hydrolyse peut être réalisée par exemple par chauffage à des températures comprises entre 60 et 130°C d'une protéine placée dans un milieu acide ou alcalin.

Cette hydrolyse peut également être réalisée par voie enzymatique avec une protéase, couplée éventuellement à une post-hydrolyse alcaline ou acide.

Quand  $m$  est supérieur à 1,  $R_1$  représente plusieurs des chaînes caractérisantes des acides aminés, selon la protéine hydrolysée et le degré d'hydrolyse.

5 Dans une variante préférée de la présente invention, la formulation cosmétique telle que définie précédemment, comprend comme principe actif, au moins un des composés choisis parmi le lauroyl alanine, le lauroyl lysine, l'acide lauroyl aspartique, l'acide lauroyl glutamique, l'acide palmitoyl glutamique, l'acide stéaroyl glutamique, le palmitoyl proline ou la palmitoyl sarcosine ou leurs sels topiquement acceptables et, plus particulièrement, la  
10 formule cosmétique comprend comme principe actif le mélange N-palmitoyl proline et acide N-palmitoyl glutamique ou leurs sels topiquement acceptables ou le mélange N-palmitoyl proline, acide N-palmitoyl glutamique et N-palmitoyl sarcosine (ou leurs sels topiquement acceptables).

15 La formulation cosmétique peut contenir en outre du gluconate de zinc et/ou de l'aspartate mixte de potassium et de magnésium.

La réaction d'acylation permettant d'obtenir les composés de formule (I) précitée peut être réalisée par voie chimique en milieu alcalin (pH de 8 à 10) selon la réaction de Schotten Bauman ou par voie enzymatique et l'homme de métier pourra se reporter notamment à la référence Surfactant Science Series, volume 7, Anionic Surfactants, partie II, chapitre 16, pages 581 à 617 (Marcel Dekker - 1976).

D'une façon générale, le mode de réalisation actuellement préféré pour la préparation des composés lipoaminoacides de formule (I) comprend les étapes suivantes :

a) Acylation en milieu alcalin (pH 8 à 10) d'un excès de mélange d'acides aminés (mélange extemporané ou obtenu par hydrolyse complète d'une protéine) par un acide gras (ou un mélange d'acides gras), sous forme de chlorure d'acide ou d'anhydride.

Selon une autre variante particulière de la présente invention, les composés de formule (I) sont obtenus à partir d'une coupe d'huile de Copra (Coco oil), d'huile de palmiste (palm kern oil), d'huile de palme (palm oil) ou de suif de bœuf (beef tallow).

Le rapport acides aminés/chlorure acide est de préférence de 1,05 à 1,30 equivalents.

La température d'acylation optimale se situe vers 80° C mais varie d'un acide aminé à l'autre entre 60 et 110° C.

La durée d'acylation dépend de l'équipement utilisé (taille, agitation); elle est de 2 heures environ pour une masse acylée de 500 kg et de 5 heures environ pour une masse acylée de 5 000 kg.

5 b) Cassage de l'acylat alcalin par acidification pour décanter les impuretés solubles dans l'eau et relarguer l'acylat organique acide (pH optimal de 0,5 à 3 selon les acides aminés).

c) Purification par lavage à l'eau ou avec addition d'électrolytes ou de co-solvant pour favoriser la décantation.

10 La formulation cosmétique se présente habituellement sous forme d'une solution aqueuse, d'une solution alcoolique diluée, ou d'une émulsion simple ou multiple, telle qu'une émulsion eau dans huile (E/H), huile dans eau (H/E) ou eau dans huile dans eau (E/H/E). On peut citer, par exemple les crèmes, les laits, les lotions, les lingettes, les gels tels que les gels douches, les huiles, les savons, les savons liquides, les syndets, les produits d'hygiène intime, ou les shampoings.

15 Cette formulation est préparée en mélangeant par une ou plusieurs étapes des méthodes connues de l'homme du métier le ou les actifs cosmétiques, comprenant le ou les principes actifs de formule (I) telle que définie précédemment avec les excipients cosmétiques.

20 La présente invention a aussi pour objet les actifs cosmétiques comprenant, à titre de principe actif, de 15 % à 60 % et, plus particulièrement, 20 % à 40 % en poids d'un mélange de composés de formule (I) telle que définie précédemment, choisi parmi les mélanges suivants :

-N-palmitoyl proline et acide N-palmitoyl glutamique, ou un mélange de leurs sels topiquement acceptables,  
25 -N-palmitoyl proline, acide N-palmitoyl glutamique et N-palmitoyl sarcosine, ou un mélange de leurs sels topiquement acceptables.

De telles formulations sont connues de l'homme du métier; leur préparation sont décrites, par exemple, dans les demandes de brevet publiées sous les numéros, WO92/06778, WO93/28204, WO95/13863, WO95/35089, ou WO96/22109.

30 Dans une variante préférée de la présente invention, la formulation est sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s.

comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

Comme composition auto-émulsionnable préférée, on peut citer le MONTANOV® 68 commercialisé par la société SEPPIC.

5 L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie précédemment pour laquelle la formulation cosmétique comprend à titre de principe actif antagoniste de la substance P, de 0,001% à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et si désiré jusqu'à 5 % de gluconate de zinc et/ou jusqu'à 5 % d'aspartate mixte de potassium et de magnésium..

10 L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie précédemment pour laquelle la formulation cosmétique comprend à titre de principe actif antagoniste de la substance P, de 0,5 % à 2 % en poids d'un composé de formule (I) et si désiré de 0.025% à 0.2% de gluconate de zinc, et l'utilisation telle que définie précédemment pour laquelle la formulation cosmétique comprend à titre de principe actif 15 antagoniste de la substance P de 0,001 % à 0,005 % en poids d'au moins un composé de; formule (I) et si désiré de 0,0001 % à 0.0005% de gluconate de zinc.

Dans un dernier aspect de la présente invention celle-ci a pour objet une formulation cosmétique telle que définie précédemment comprenant en outre un produit d'abrasion superficielle de la peau.

20 Par produit d'abrasion superficielle de la peau, on entend notamment les agents exfoliants et les agents provoquant le renouvellement cellulaire de la peau; on peut citer, comme exemples de tels agents, les alpha et bêta-hydroxy-acides tels que les acides, lactique, glycolique ou salicylique, les alpha-céto-acides tels que l'acide pyruvique, ainsi que l'acide acétique, l'acide trichloacétique, l'acide 1-pyrrolidone-5-carboxylique, l'acide 25 capryloyl salicylique, l'acide alpha-hydroxy décanoïque, l'acide alpha-hydroxy octanoïque, le gluconolactone, le méthoxy gluconamide, l'acide oxalique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide mandélique, l'acide benzylique, l'acide gluconique, les peroxydes ,les phénols et les rétinoïdes.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

30 Exemple 1 : Détermination des propriétés antagonistes de la substance P.

L'activité antagoniste de la substance P des composés de formule (I) a été mise en évidence par la mise en œuvre pour chacun des composés de formule (I) testés, de la

méthode expérimentale illustrée par les essais A à C décrits aux pages 82 à 87 de la demande internationale de brevet publiée sous le numéro WO93/04040 et dans M. A CASCIERI et al, MOLECULAR PHARMACOLOGY 42 (1992) pp 458-463, sur les récepteurs NK<sub>1</sub> issus de tissu recombinant humain (cellules CHO) en utilisant comme ligand marqué [<sup>3</sup>H] [Sar<sup>9</sup>, Met (02)<sup>11</sup>] – substance P (SP) à une concentration de 0,5 nM, et les composés à tester à des concentrations de 0,05 %, 0,1% et 0,5% pendant un temps d'incubation de 60 min à 22°C.

5 Les résultats sont exprimés en % d'affinité vis-à-vis du récepteur NK<sub>1</sub> :

Composé de formule (I) (% de matière active)	concentration		
	0,05 %	0,1 %	0,5 %
Lauroyl glutamate 20 % pH = 6		90 %	
Lauroyl aspartate 20 % pH = 6		85 %	
Lauroyl alaninate 20 % pH = 6		90 %	
Lauroyl glycinate 20 % pH = 6		26 %	
Palmitoyl proline 100 % pH = 7			61 %
Palmitoyl glutamate 100 % pH = 7			89 %
Stearoyl glutamate 100 % pH = 7			75 %
Proteol SAV 50 S 50 %	92 %		
Proteol OAT 30 %	65 %		

Composé de formule (I) (% de matière active)	concentration		
Proteol CO 36 36 %	0,05 % 70 %	0,1 %	0,5 %
ORAMIX L 30 30 %		96 %	
MONTEINE LCT 60 %		100 %	

5

Proteol SAV 50 S	Cocoyl amino acid
Proteol OAT	Cocoyl oat amino acids
Proteol LW30	Cocoyl weat amino acids
Proteol VS 22	Cocoyl Soya amino acids
ORAMIX L 30	Cocoyl sodium sarcosinate
MONTEINE LCT	Lauroyl collagen amino acids
Proteol CO	Cocoyl collagen amino acids.

10 b) Résultats obtenus

Les résultats montrent que de façon inattendue les amino acides N-lauroylés ou leurs sels topiquement acceptables, et les aminoacides N-palmitoylés ou leurs sels topiquement acceptables, présentent une activité antagoniste de la substance P.

15 Exemples de formulation cosmétiques (Exemples 2 à 32)

En utilisant comme composition A, une composition comprenant à titre de principe actif, de 15 % à 40 % en poids d'au moins d'un composé de formule (I), on a préparé les formulations cosmétiques suivantes :

20 **Exemple 2:** Crème de soin

Cyclométhicone:	10%
Composition A:	3%
SEPIGEL® 501:	0,8%
25 MONTANOV®68:	2%

	alcool stéarylque:	1%
	alcool stéarique:	0,5%
	conservateur:	0,65%
	Lysine:	0,025%
5	EDTA (sel disodique):	0,05%
	Gomme de xanthane:	0,2%
	Glycérine:	3%
	eau:	q.s.p. 100%

(Le MONTANOV® 68 (cétéaryl glucoside), est une composition auto-émulsionnable telle  
 10 que décrite dans WO 92/06778, commercialisée par la société SEPPIC)  
 (Le SEPIGEL® 501 est un agent épaississant à base de copolymères d'acrylamide  
 commercialisé par la société SEPPIC)

### Exemple 3: Crème de soin

15	Cyclométhicone:	10%
	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	0,8%
	MONTANOV® 68:	2%
	Perfluoropolymethylisopropylether:	0,5%
20	alcool stéarylque:	1%
	alcool stéarique:	0,5%
	conservateur:	0,65%
	Lysine:	0,025%
	EDTA (sel disodique):	0,05%
25	PEMULEN® TR:	0,2%
	Glycérine:	3%
	eau:	q.s.p. 100%

(Le PEMULEN® TR est un polymère acrylique commercialisé par GOODRICH)

**Exemple 4:** Baume après-rasage**FORMULE**

A	Composition A:	3%
5	SEPIGEL® 501:	1,5%
	eau:	q.s.p 100%
B	MICROPEARL® M 100:	5,0%
10	SEPICIDE® CI:	0,50%
	Parfum:	0,20%
	éthanol 95°:	10,0%

(Le MICROPEARL® M 100 est une poudre ultra-fine au toucher très doux et à action matifiante commercialisée par la société MATSUMO)

(Le SEPICIDE® CI ,imidazolin urée, est un agent conservateur commercialisé par la société SEPPIC)

**MODE OPERATOIRE**

Ajouter B dans A.

20 **Exemple 5:** Emulsion satinée pour le corps**FORMULE**

A	SIMULSOL® 165:	5,0%
25	LANOL® 1688:	8,50%
	beurre de Karité:	2%
	huile de parafine:	6,5%
	LANOL® 14M:	3%
	LANOL® S:	0,6%
30	B eau:	66,2%
C	MICROPEARL® M 100:	5%

D      Composition A:                            3%

SEPIGEL® 501:                                    3%

E      SEPICIDE® CI:                            0,3%

5      SEPICIDE® HB:                            0,5%

MONTEINE® CA:                                    1%

parfum:                                            0,20%

acétate de vitamine E:                            0,20%

Sodium pyrrolidinone carboxylate:            1% (agent hydratant)

10     (Le SIMULSOL® 165 (stéarate de glycérol/stéarate de PEG100) est une composition auto-émulsionnable commercialisée par la société SEPPIC)

(Le LANOL® 1688 est un ester émollient à effet non gras commercialisé par la société SEPPIC)

(Le LANOL® 14M et le LANOL® S sont des facteurs de consistance commercialisés par la 15    société SEPPIC)

(Le SEPICIDE® HB ,(mélange de phénoxyéthanol/méthyl paraben/éthylparaben/propylparaben/butylparaben), est un agent conservateur commercialisé par la société SEPPIC)

(Le MONTEINE® CA est un agent hydratant commercialisé par la société SEPPIC)

20

#### MODE OPERATOIRE

Ajouter C dans B, émulsionner B dans A à 70°C, puis ajouter D à 60°C puis E à 30°C

#### **Exemple 6: Lait corporel**

25     FORMULE

A      SIMULSOL® 165:                            5,0%

LANOL® 1688:                                    12,0%

LANOL® 14M:                                    2,0%

alcool cétylique:                                    0,3%

30      SCHERCEMOL® OP:                            3%

B eau: q.s.p. 100%

C Composition A: 3%

SEPIGEL® 501: 0,35%

5

D SEPICIDE® CI: 0,2%

SEPICIDE® HB: 0,5%

parfum: 0,20%

(Le SCHERCEMOL® OP est un ester émollient à effet non gras)

10

#### MODE OPERATOIRE

Emulsionner B dans A vers 75°C ; ajouter C vers 60°C, puis D vers 30°C

#### Exemple 7: crème H/E

#### 15 FORMULE

A SIMULSOL® 165: 5,0%

LANOL® 1688: 20,0%

LANOL® P: 1,0% (additif à effet stabilisant)

20 B eau: q.s.p. 100%

C Composition A: 3%

SEPIGEL® 501: 2,5%

25 D SEPICIDE® CI: 0,20%

SEPICIDE® HB: 0,30%

(Le LANOL® P est un additif à effet stabilisant commercialisé par la société SEPPIC)

#### MODE OPERATOIRE

30 Introduire B dans A vers 75°C ; ajouter C vers 60°C, puis D vers 45°C

**Exemple 8:** gel solaire non gras**FORMULE**

A	Composition A:	3%
5	SEPIGEL® 501:	0,8%
	eau:	30%
B	SEPICIDE® CI:	0,20%
	SEPICIDE® HB:	0,30%
10	parfum:	0,10%
C	colorant:	q.s.
	eau:	30%
15	D MICROPEARL® M 100:	3,00%
	eau:	q.s.p 100%
E	huile de silicone:	2,0%
	PARSOL® MCX:	5,00%

20

(Le PARSOL® MCX est de l'octyl paraméthoxycinnamate; il est commercialisé par la société GIVAUDAN)

**MODE OPERATOIRE**

25 Introduire B dans A; ajouter C, puis D, puis E.

**Exemple 9:** Lait solaire**FORMULE**

A	SEPIPERL®N:	3,0%
30	huile de sésame:	5,0%
	PARSOL® MCX:	5,0%
	Carraghénane λ:	0,10%

B	eau:	q.s.p.100%
C	Composition A:	3%
5	SEPIGEL® 501:	0,8%
D	parfum:	q.s.
	conservateur:	q.s.
10	(Le SEPIPERL®N est un agent nacrant, commercialisé par la société SEPPIC, à base d'un mélange d'alkyl polyglucosides tels que ceux décrits dans WO 95/13863)	

#### MODE OPERATOIRE

Emulsionner B dans A à 75°C puis ajouter C vers 60°C, puis D vers 30°C et ajuster le pH si nécessaire

15

#### Exemple 10: Gel de massage

##### FORMULE

A	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	3,5%
20	eau:	20,0%
B	colorant:	2 gouttes/100g
	eau:	q.s.
25	C alcool:	10%
	menthol:	0,10%
D	huile de silicone:	5,0%

#### 30 MODE OPERATOIRE

Ajouter B dans A; puis ajouter au mélange, C puis D

**Exemple 11: gel soin de massage****FORMULE**

A      Composition A:                            3%

SEPIGEL® 501:                                    3,0%

5

eau:                                                30%

B      SEPICIDE® CI:                            0,20%

SEPICIDE® HB:                                    0,30%

10     parfum:                                    0,05%

C      colorant:                                    q.s.

eau:                                                q.s.p 100%

15     D      MICROPEARL® SQL:                5,00%

LANOL® 1688:                                    2%

(Le MICROPEARL® SQL est un mélange de microparticules renfermant du squalane qui se libère sous l'action du massage; il est commercialisé par la société MATSUMO)

20     **MODE OPERATOIRE**

Préparer A; additionner B, puis C, puis D.

**Exemple 12: Gel coup d'éclat****FORMULE**

25     A      Composition A:                    3%

SEPIGEL® 501:                                    4%

eau:                                                30%

B      ELASTINE HPM:                            5,0%

30

C      MICROPEARL® M 100:                    3%

eau:                                                5%

D	SEPICIDE® CI:	0,2%
	SEPICIDE® HB:	0,3%
	Parfum:	0,06%
5	Sodium pyrrolidinone carboxylate	50%: 1%
	eau:	q.s.p. 100%

**MODE OPERATOIRE**

Préparer A; additionner B, puis C, puis D.

10

**Exemple 13: Lait corporel****FORMULE**

A	SEPIPERL® N:	3,0%
	Triheptonate de glycerol	10,0%
15		
B	eau	q.s.p. 100%
C	Composition A:	1,5%
	SEPIGEL® 501:	1,0%
20		
D	parfum:	q.s.
	conservateur:	q.s.

**MODE OPERATOIRE**

25 Fondre A à environ 75°C . Emulsionner B dans A à 75°C puis ajouter C vers 60°C, puis D

**Exemple 14: Emulsion démaquillante à l'huile d'amande douce****FORMULE**

30	MONTANOV® 68:	5%
	huile d'amandes douces:	5%
	eau:	q.s.p. 100%

	Composition A:	1%
	SEPIGEL® 501:	0,3%
	glycérine:	5%
	conservateur:	0,2%
5	parfum:	03%

**Exemple 15: Crème hydratante pour peaux grasses****FORMULE**

	MONTANOV® 68:	5%
10	cétylstéaryl octanoate:	8%
	octyl palmitate:	2%
	eau:	q.s.p.100%
	Composition A:	2%
	SEPIGEL® 501:	0,6%
15	MICROPEARL® M100:	3,0%
	Mucopolysaccharides:	5%
	SEPICIDE® HB:	0,8
	parfum:	03%

**20 Exemple 16: Baume après-rasage apaisant sans alcool****FORMULE**

	LANOL® 99:	2%
	huile d'amandes douces:	0,5%
	eau:	q.s.p 100%
25	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	3%
	SEPICIDE® HB:	0,3%
	SEPICIDE® CI:	0,2%
	parfum:	0,4%

30 (Le LANOL® 99 est de l'isonyl isononanoate commercialisé par la société SEPPIC).

**Exemple 17: Crème aux AHA pour peaux sensibles****FORMULE**

	LANOL® 99:	2%
	MONTANOV® 68:	5,0%
5	eau:	q.s.p.100%
	Composition A:	0,1 à 5%
	SEPIGEL® 501:	1,5%
	acide gluconique:	1,50%
	triéthylamine:	0,9%
10	SEPICIDE® HB:	0,3%
	SEPICIDE® CI:	0,2%
	parfum:	0,4%

**Exemple 18: Soin apaisant après-soleil****15 FORMULE**

	LANOL® 99:	10,0%
	eau:	q.s.p.100%
	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	2,5%
20	SEPICIDE® HB:	0,3%
	SEPICIDE® CI:	0,2%
	parfum:	0,4%
	colorant:	0,03%

**25 Exemple 19: Lait démaquillant****FORMULE**

	SEPIPERL® N	3%
	PRIMOL 352:	8,0%
	huile d'amandes douces:	2%
30	eau:	q.s.p.100%
	Composition A:	2%

SEPIGEL® 501:	0,8%
conservateur:	0,2%

**Exemple 20: Lait corporel****5 FORMULE**

SEPIPERL® N:	3,5%
LANOL® 37T:	8,0%
SOLAGUM® L:	0,05%
eau:	q.s.p.100%
10 benzophénone:	2,0%
diméthicone 350cPs:	0,05%
Composition A:	2%
SEPIGEL® 501:	0,8%
conservateur:	0,2%
15 parfum:	0,4%

(Le LANOL® 37T est du triheptanoate de glycérol, commercialisé par la société SEPPIC).

(Le SOLAGUM® L, est un carraghénane commercialisé par la société SEPPIC).

**Exemple 21: émulsion fluide à pH alcalin**

20 MARCOL® 82:	5,0%
NaOH:	10,0%
eau:	q.s.p.100%
Composition A:	4%
SEPIGEL® 501:	1,5%

25 (Le MARCOL® 82 est une huile paraffine commercialisée par la société ESSO)

**Exemple 22: Fond de teint fluide****FORMULE**

30 SIMULSOL® 165	5,0%
LANOL® 84D:	8,0%
LANOL® 99:	5,0%

	eau:	q.s.p.100%
	pigments et charges minérales:	10,0%
	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	1,2%
5	conservateur:	0,2%
	parfum:	0,4%

(Le LANOL® 84D est du dioctylmalate commercialisé par la société SEPPIC).

#### Exemple 23: Lait solaire

##### 10 FORMULE

	SEPIPERL®N	3,5%
	LANOL® 37T:	10,0%
	PARSOL NOX®:	5,0%
	EUSOLEX® 4360:	2,0%
15	eau:	q.s.p.100%
	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	1,8%
	conservateur:	0,2%
	parfum:	0,4%

20 (Le PARSOL NOX® et l' EUSOLEX® 4360 sont deux filtres solaires commercialisés respectivement par les sociétés GIVAUDAN et MERCK).

#### Exemple 24: Gel contour des yeux

##### FORMULE

25	Composition A:	1%
	SEPIGEL® 501:	2%
	Parfum:	0,06%
	Sodium pyrrolidinonecarboxylate:	0,2%
	DOW CORNING® 245 FLuid	2,0%
30	eau:	q.s.p. 100%

(Le DOW CORNING® 245 FLuid est de la cyclométhicone, commercialisée par la société DOW CORNING):

**Exemple 25: composition de soin non rincée**

**5 FORMULE**

	Composition A:	3%
	SEPIGEL® 501:	1,5%
	Parfum:	q.s
	conservateur:	q.s.
10	DOW CORNING® X2 8360:	5,0%
	DOW CORNING® Q2 1401:	15,%
	eau:	q.s.p. 100%

(Le DOW CORNING® 245 FLuid est de la cyclométhicone, commercialisée par la société 15 DOW CORNING):

**Exemple 26: gel amincissant**

	Composition A:	5%
	SEPIGEL® 501:	5%
20	Ethanol	30 %
	Menthol	0,1 %
	Caféine	2,5 %
	extrait de ruscus	2 %
	extrait de lierre	2 %
25	SEPICIDE® HP	1 %
	eau	q.s.p. 100 %

**Exemple 27: Crème confort pour peaux sensibles**

	Composition A:	3%
30	SEPIGEL® 305:	2%
	LIPACIDE® C8G	0,5%

MONTANOV® 202	0,3%
Phytosqualan	5%
Cyclométhicone/polymethyl cyclosiloxane	10%
SEPICIDE® HB	0,2%
5 eau	q.s.p. 100 %

(Le MONTANOV® 202 (arachidyl glucoside/alcool behenylique) est une composition auto-émulsionnable telle que décrite dans WO 92/06778, commercialisée par la société SEPPIC)  
 (Le LIPACIDE® C8G (octanoyl glycine) est commercialisé par la société SEPPIC)

10

**Exemple 28:** Soin apaisant

Composition A:	3%
SEPIGEL® 305:	0,7%
SIMULSOL® 165	5%
15 capric caprylic triglyceride	5%
SEPICIDE® HB	0,3%
SEPICIDE® CI	0,2%
eau	q.s.p. 100 %

20 **Exemple 29:** Gel crème pour peaux sensibles

Composition A:	3%
SEPIGEL® 600:	2%
isohexadécane	5%
huile de bourrache	1%
25 SEPICIDE® HB	0,3%
SEPICIDE® CI	0,2%
parfum	0,1%
eau	q.s.p. 100 %

30 (Le SEPIGEL® 600 est un agent épaississant à base de copolymères d'acrylamide commercialisé par la société SEPPIC)

**Exemple 30:** soin apaisant après soleil

	<b>Composition A:</b>	3%
	<b>SEPIGEL® 501:</b>	4%
5	<b>cyclométhicone et diméthiconol:</b>	5%
	<b>LANOL® 189:</b>	5%
	<b>SEPICIDE® HB</b>	0,3%
	<b>SEPICIDE® CI</b>	0,2%
	<b>parfum</b>	0,1%
10	<b>eau</b>	q.s.p. 100 %

(Le LANOL® 189 est un ester de toucher riche et soyeux, commercialisé par la société SEPPIC).

**Exemple 31:** Gel apaisant pour les mains

15	<b>Composition A:</b>	3%
	<b>SEPIGEL® 305:</b>	4%
	<b>Isostéaryl isostéarate:</b>	5%
	<b>MICROPEARL® M305:</b>	1%
	<b>glycérine:</b>	10%
20	<b>SEPICIDE® HB</b>	0,3%
	<b>SEPICIDE® CI</b>	0,2%
	<b>parfum</b>	0,2%
	<b>eau</b>	q.s.p. 100 %

(Le MICROPEARL® M305 est un copolymère réticulé de polyméthyl méthacrylate est commercialisé par la société MATSUMO).

**Exemple 32:** Crème hydratante pour peaux sensibles

	<b>MONTANOV® 68:</b>	7%
	<b>Isostéaryl isostéarate:</b>	5%
30	<b>Diméthicone:</b>	10%
	<b>eau:</b>	q.s.p. 100%

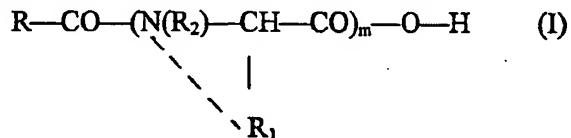
	Composition A:	2%
	SEPIGEL® 305:	1%
	SEPICIDE® HB:	0,3%
	SEPICIDE® CI:	0,2%
5	parfum:	0,2%

**Exemple 33: soin auto-bronzant**

	Composition A :	3%
	DHA	1%
10	SEPIGEL® 305:	2%
	MONTANOV® 202	3%
	Huile d'amande douce	7%
	Diméthicone:	3%
	Parfum	0,1%
15	SEPIFILM® HB	0,3%
	SEPIFILM® CI	0,2%
	eau:	q.s.p.100%

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un antagoniste de la substance P dans une formulation cosmétique pour apaiser et/ou protéger tout type de peaux et notamment les peaux sensibles, caractérisée en ce que l'antagoniste de la substance P est un composé de formule 5 (I) :



10 ou ses sels topiquement acceptables, ou un mélange de ces composés ou sels, dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone.

15 2. Utilisation telle définie à la revendication 1, pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R-CO comporte de 7 à 22 atomes de carbone et représente notamment l'un des radicaux hexanoyle, heptanoyle, octanoyle (capryloyle), décanoyle (caproyle), undécylèneoyle, dodécanoyle (lauroyle), tétradécanoyle (myristyle), hexadécanoyle (palmitoyle), octadécanoyle (stéaroyle), eicosanoyle (arachidoyle), docosanoyle 20 (behènoyle), octodécenoyle (oléyle), éicosènoyle (gadoloye), docosènoyle (érucyle), octadécadienoyle (linolènoyle).

3. Utilisation telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R-CO comporte de 10 à 18 atomes de carbone.

4. Utilisation telle que définie à la revendication 3 pour laquelle, dans la formule 25 (I), le fragment R-CO- représente le radical lauroyle ou le radical palmitoyle.

5. Utilisation telle que définie à l'une des revendications 1 à 4, pour laquelle le ou les composés de formule (I) sont choisis parmi le lauroyl alanine, le lauroyl lysine, l'acide lauroyl aspartique, l'acide lauroyl glutamique, l'acide palmitoyl glutamique, l'acide stéaroyle glutamique, la palmitoyl proline ou la palmitoyl sarcosine, ou leurs sels topiquement acceptables.

6. Utilisation telle que définie à l'une des revendications 1 à 5 pour laquelle la formule cosmétique comprend comme principe actif soit le mélange N-palmitoyl proline et acide N-palmitoyl glutamique ou un mélange de leurs sels topiquement acceptables, soit le mélange N-palmitoyl proline, acide N-palmitoyl glutamique et N-palmitoyl sarcosine ou un mélange de leurs sels topiquement acceptables.

5 7. Utilisation telle que définie à l'une des revendications 1 à 6, pour laquelle la formulation cosmétique comprend en outre du gluconate de zinc et/ou de l'aspartate mixte de magnésium et de potassium.

10 8. Utilisation telle que définie à l'une des revendications 1 à 7 pour laquelle la formulation cosmétique est sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprend comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

15 9. Utilisation telle que définie à l'une des revendications 1 à 8 pour laquelle la formulation cosmétique comprend à titre de principe actif antagoniste de la substance P, de 0,001 à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I).

10. Utilisation telle que définie à l'une des revendications 1 à 9, pour laquelle la formulation cosmétique comprend à titre de principe actif antagoniste de la substance P, de 0,5 % à 2 % en poids d'un composé de formule (I)

20 11. Actif cosmétique comprenant à titre de principe actif de 15 % à 60 % et, plus particulièrement 20 % à 40 % en poids, d'un mélange de composés de formule (II) telle que définie précédemment, choisi parmi les mélanges suivants :

-N-palmitoyl proline et acide N-palmitoyl glutamique ou un mélange de leurs sels topiquement acceptables,

25 -N-palmitoyl proline, acide N-palmitoyl glutamique et N-palmitoyl sarcosine ou un mélange de leurs sels topiquement acceptables.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 98/01617

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category :	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 22 34 399 A (DR KARL THOMAE GMBH) 31 January 1974 see page 4, paragraph 2; claim 1; examples 2,6,10,13 ---	1-11
X	US 4 016 287 A (H. EBERHARDT ET AL.) 5 April 1977 see claim 1; examples 5,9 ---	1
P,X	WO 98 09611 A (SEPPIC) 28 March 1996 see the whole document ---	1-11
X	BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS" (SERVEUR: STN), Abrégé 123: 265 774, Colombus, OH, USA; & JP 07 196 445 A (KOSEI K.K.) 1 AOUT 1995 XP002080948 see the whole document ---	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 1998

Date of mailing of the international search report

26/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Glikman, J-F

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l Application No  
PCT/FR 98/01617

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2234399 A	31-01-1974	CH 600873 A		30-06-1978
		FR 2192795 A		15-02-1974
		GB 1436614 A		19-05-1976
		AT 338434 B		25-08-1977
		AT 608773 A		15-05-1976
		AU 483797 B		16-01-1975
		AU 5812973 A		16-01-1975
		BE 802414 A		16-01-1974
		CA 1022849 A		20-12-1977
		DD 107591 A		12-08-1974
		DK 133537 B		08-06-1976
		JP 49085244 A		15-08-1974
		NL 7309851 A		21-01-1974
		US 4016287 A		05-04-1977
US 4016287 A	05-04-1977	CH 600873 A		30-06-1978
		FR 2192795 A		15-02-1974
		GB 1436614 A		19-05-1976
		AT 338434 B		25-08-1977
		AT 608773 A		15-05-1976
		AU 483797 B		16-01-1975
		AU 5812973 A		16-01-1975
		BE 802414 A		16-01-1974
		CA 1022849 A		20-12-1977
		DD 107591 A		12-08-1974
		DE 2234399 A		31-01-1974
		DK 133537 B		08-06-1976
		JP 49085244 A		15-08-1974
		NL 7309851 A		21-01-1974
WO 9809611 A	12-03-1998	FR 2753096 A		13-03-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Int. Internationale No  
PCT/FR 98/01617

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 22 34 399 A (DR KARL THOMAE GMBH) 31 janvier 1974 voir page 4, alinéa 2; revendication 1; exemples 2,6,10,13 ----	1-11
X	US 4 016 287 A (H. EBERHARDT ET AL.) 5 avril 1977 voir revendication 1; exemples 5,9 ----	1
P,X	WO 98 09611 A (SEPPIC) 28 mars 1996 voir le document en entier ----	1-11
X	BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS" (SERVEUR: STN), Abrégé 123: 265 774, Colombus, OH, USA; & JP 07 196 445 A (KOSEI K.K.) 1 AOUT 1995 XP002080948 voir le document en entier -----	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de dépôt d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
15 octobre 1998	26/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Glikman, J-F

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De	de Internationale No
PCT/FR	98/01617

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 2234399	A	31-01-1974	CH 600873 A FR 2192795 A GB 1436614 A AT 338434 B AT 608773 A AU 483797 B AU 5812973 A BE 802414 A CA 1022849 A DD 107591 A DK 133537 B JP 49085244 A NL 7309851 A US 4016287 A	30-06-1978 15-02-1974 19-05-1976 25-08-1977 15-05-1976 16-01-1975 16-01-1975 16-01-1974 20-12-1977 12-08-1974 08-06-1976 15-08-1974 21-01-1974 05-04-1977
US 4016287	A	05-04-1977	CH 600873 A FR 2192795 A GB 1436614 A AT 338434 B AT 608773 A AU 483797 B AU 5812973 A BE 802414 A CA 1022849 A DD 107591 A DE 2234399 A DK 133537 B JP 49085244 A NL 7309851 A	30-06-1978 15-02-1974 19-05-1976 25-08-1977 15-05-1976 16-01-1975 16-01-1975 16-01-1974 20-12-1977 12-08-1974 31-01-1974 08-06-1976 15-08-1974 21-01-1974
WO 9809611	A	12-03-1998	FR 2753096 A	13-03-1998